



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0611555-1 A2



(22) Data de Depósito: 30/03/2006
(43) Data da Publicação: 21/09/2010
(RPI 2072)

(51) Int.CI.:
A61K 31/155
A61P 3/10
A61P 3/04
A61K 47/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSA ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE METFORMINA, USO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2005 US 60/666,475

(73) Titular(es): Generex Pharmaceuticals Inc.

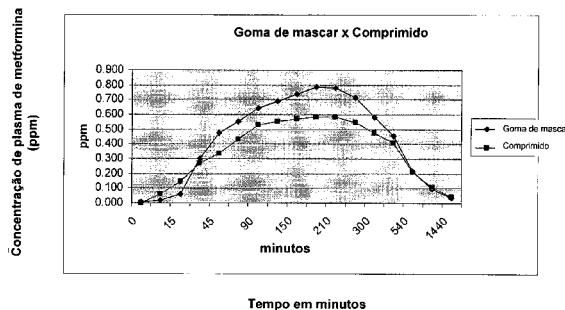
(72) Inventor(es): Anna E. Gluskin, Muhammad Waseem Thir Qazi

(74) Procurador(es): Ricci & Associados Propriedade Intelectual S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT CA2006000472 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102752de 05/10/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSA ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE METFORMINA, USO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES. A invenção trata de composições farmacêuticas transmucosa oral compreendendo metformina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, métodos de uso de composições para tratar várias doenças, inclusive diabetes, métodos de preparação de composições e preparações para uso na fabricação das composições.





PI0611555-1

1/26

PREPARAÇÃO PARA USO NA ELABORAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSAL ORAL DE METFORMINA, USO DA 5 COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES, PARA DIMINUIR O PESO CORPORAL, PARA REDUZIR O APETITE E PARA TRATAR A OBESIDADE

Histórico da invenção

Metformina e seus sais farmaceuticamente aceitos 10 (por exemplo, cloridrato de metformina, cloridrato de diamina N,N-dimetilimidocarbonimidico), têm sido usados para tratar um sem número de doenças, inclusive diabetes, pré-diabetes, doença policística ovariana e obesidade. Os mecanismos de ação das metforminas incluem diminuição dos 15 níveis de glicose de plasma (em especial níveis de glicose posprandial) diminuindo a produção hepática de glicose, diminuindo os níveis de lipídios, aumentando a sensibilidade à insulina, e / ou diminuindo a absorção intestinal. Adicionalmente, a metformina age sem causar 20 hipoglicemia.

Formulações via oral (comprimidos) de metformina (por ex. GLUCOFAGE, da Bristol Myers Squibb Co.) estão sendo utilizados no presente. A administração via oral de formulações de metformina pode causar uma série de efeitos 25 colaterais. Efeitos negativos associados à formulações orais do uso de metformina são frequentemente de natureza gastrintestinal. (por ex. Anorexia, náusea, inchaço, vômito e ocasionalmente diarréia etc.). Além disso, formulações de metformina via oral podem resultar em um sabor residual 30 amargo, que pode levar à perda de apetite. Estes efeitos colaterais frequentemente resultam em abandono dos pacientes na ingestão do remédio, isto é, "problemas de ingestão". Problemas de ingestão ocorrem em indivíduos de

todas as faixas etárias, incluindo crianças, que tipicamente não querem ingerir remédios de gosto ruim

Portanto, há necessidade de formulações de metforminas que pelo menos amenizem um ou mais destes 5 problemas para ajudar no problema da relutância.

Resumo da invenção

Em um primeiro aspecto, a invenção prevê uma composição de metformina para ingestão oral transmucosa, compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma 10 quantidade eficaz do agente farmacêutico consistente de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável contido em tal veículo, sendo tal veículo capaz de liberar para absorção uma quantidade farmaceuticamente eficaz de tal agente farmacêutico em uma membrana mucosa oral.

15 Em um segundo aspecto, é previsto um processo para produzir a composição de metformina via transmucosal oral, compreendendo a mistura de quantidade eficaz do agente farmacêutico que consiste de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis com quantidade eficaz de pelo 20 menos um realçador de absorção escolhido dentre um sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido 25 linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis para formar uma preparação. A 30 preparação é combinada com um veículo farmaceuticamente aceitável para produzir a presente composição.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método de uso e um uso da composição para tratar diversas doenças

entre elas diabetes, pré-diabetes, obesidade e síndrome policística ovariana. Esta composição pode ser útil para diminuir os níveis de glicose de plasma, diminuir a produção de glicose hepática, diminuir os níveis de lipídios, aumentar a sensibilidade à insulina, diminuir a absorção intestinal de glicose, diminuir a hipoglicemias e reduzir o apetite. O método envolve a administração da composição a um indivíduo de acordo com o primeiro aspecto de forma a tratar tais doenças. A invenção também prevê o uso da composição na produção de medicamentos para tratar as mesmas doenças. A composição pode ser mantida na boca por pelo menos 1,20 ou 30 minutos. A composição também pode ser mantida na boca de 1 a 30, 1 a 20 ou de 1 a 9 minutos.

Ainda de acordo com um outro aspecto, a invenção prevê a preparação para uso para a fabricação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto. A preparação compreende um agente farmacêutico consistente de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um acentuador de absorção dentre um sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis onde o agente farmacêutico está presente em uma concentração que vai aproximadamente 5 a 90, 10 a 80, 20 a 80 ou 20 a 50 p/p %, e a concentração total dos acentuadores de absorção é menor do que aproximadamente 30, 20, 10, 7, 5, 2, 1, 0.5, ou 0.01

p/p % todos com base no peso total da preparação.

A presente invenção tem inúmeras vantagens. Pelo fato de passar pelo trato gastrintestinal (GI), complicações gastrintestinais e efeitos colaterais de formulações orais de metformina e seus sais pode ser evitada. Nas formulações conhecidas que são ingeridas, uma quantidade maior do agente farmacêutico é necessária por dose, devido ao problema da degradação no trato GI. A presente composição que libera o agente farmacêutico por meio das membranas mucosas orais pode ser formulada com menor quantidade do princípio ativo. Isto leva à economia nos gastos e ajuda a melhorar o perfil de sabor.

Breve descrição dos desenhos

Os seguintes e outros objetos, aspectos e vantagens da invenção se tornarão claras pela descrição mais específica dos aspectos preferenciais da invenção e pelos desenhos que as acompanham.

A figura 1 é um gráfico mostrando concentrações (ng/ml) ao longo do tempo. A Série 1 configura a concentração de plasma de metformina em indivíduo a quem foi dado um comprimido de 850 mg cloridrato de metformina para ingerir. Séries 2 e 3 configuram a concentrações de plasma de metformina em dois indivíduos que mascaram três comprimidos de gomas de mascar, cada uma contendo 212,5 mg. de metformina.

A figura 2 é um gráfico demonstrando a quantidade de metformina liberada ao longo do tempo pelas composições da goma de mascar de acordo com a presente invenção.

A figura 3 é um gráfico comparando as concentrações de plasma de metformina (ppm) ao longo do tempo em indivíduos a quem foi dado comprimido contendo 429 mg. de metformina para ingerir e indivíduos que mascaram goma de mascar contendo 429 mg de metformina.

Descrição detalhada da invenção.

Segue-se descrição das configurações preferenciais da invenção:

Composições Farmacêuticas

5 Em uma configuração, a invenção é uma composição oral de metformina transmucosa, compreendendo:

uma quantidade eficaz do agente farmacêutico consistindo de metformina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

10 uma quantidade eficaz de pelo menos um acentuador de absorção escolhido dentre um sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido láctico, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis, e

20 um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo capaz de liberar uma quantidade farmaceuticamente eficaz do agente farmacêutico em uma membrana mucosa para absorção.

O sal de metformina farmaceuticamente aceitável pode ser cloridrato de metformina.

25 Em uma configuração, a composição farmacêutica está na forma de goma de mascar compreendendo cloridrato de metformina em concentração aproximada de 10 a 50 p/p %, lauril sulfato de sódio em uma concentração aproximada de 0.01 to 2 ou 0.01 to 0.5 p/p %, glicocolato de sódio em 30 concentração aproximada de 0.01 a 2 ou 0.01 to 0.5 p/p %, glicerina in a concentração de cerca de 2 a 10 ou 2 a 7 p/p %, e uma base de goma de mascar em concentração de cerca de 10 a 90, 30 a 75, ou 60 to 75 p/p %, todas com base no peso

total da composição. Em outra configuração a composição está na forma de bala ou pastilha.

Em outra configuração, a invenção é um processo para a produção de uma composição de metformina transmucosa, compreendendo:

mistura (a) de uma quantidade eficaz do agente farmacêutico consistindo de metformina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis com (b) uma quantidade eficaz de pelo menos um acentuador de absorção escolhido dentre sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, polidocanol, alquil éters, quenodesoxicolato, desoxicolato e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis para formar uma pasta;

20 mistura da pasta com a base de goma; e
formação da mistura resultante em comprimidos de goma de mascar, cápsulas, pastilha ou goma de mascar.

Também estão incluídos dentro do presente escopo sais farmaceuticamente aceitáveis e seus análogos de quaisquer dos acentuadores de absorção já divulgados, pois 25 são misturas ou combinações destes compostos.

Os acentuadores de absorção são aqueles que facilitam a liberação do agente ativo através das membranas mucosas orais. Na forma aqui usada, "facilita" refere-se ao aumento da taxa e / ou quantidade do agente farmacêutico liberada através de uma membrana mucosa oral (por ex. pelo 30 menos 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, ou 75%) comparado com composições farmacêuticas onde estão ausentes

os acentuadores de absorção.

Cada acentuador de absorção pode estar presente em concentração de até 30, 20, 15, 10, 5, 2, 1, 0.5, ou 0.01 p/p % baseado no peso total da composição. A quantidade 5 total de acentuadores de absorção é menos do que aproximadamente 30, preferivelmente menos do que aproximadamente 20, e mais preferível menos do que cerca de 10 ou 7 p/p % baseado no peso total da composição.

Os acentuadores de absorção são compostos 10 formadores de micelas que servem para encapsular o agente farmacêutico e facilitar sua liberação através das membranas mucosas orais quando se forma a composição na cavidade oral.

Como será notado por aqueles que conheedores da 15 matéria, uma micela é um agregado coloidal de moléculas anfipáticas nas quais as porções hidrofilicas polares da molécula se estendem para fora enquanto que as partes hidrofóbicas não polares se estendem para dentro. Acredita-se que a presença de micelas auxilia de forma 20 significativa a absorção do agente farmacêutico tanto em razão de sua capacidade de acentuar a absorção quanto em função de seu tamanho. Adicionalmente, a encapsulação de agente farmacêutico em micelas protege o princípio de degradação rápida.

Será compreendido que cada micela poderá conter o 25 agente farmacêutico e um ou mais acentuadores de absorção (isto é, compostos formadores de micelas). Preferencialmente, pelo menos dois compostos formadores de micelas serão usados para formar micelas mistas. Na forma 30 usada aqui, o termo "micelas mistas" refere-se a pelo menos dois tipos diferentes de micelas, cada qual foi formada pelo uso de um composto formador de micela diferente. Por exemplo, presente composição pode compreender uma mistura

de pelo menos dois tipos diferentes de micelas: micelas formadas entre o agente farmacêutico e um dos compostos formadores de micelas (por ex. sulfato de alquil de metal alcalino), e as micelas formadas entre o agente farmacêutico e pelo menos um composto adicional formador de micelas (por ex. glicocolato de sódio). Será compreendido que cada micela individual pode ser formada também de mais de um composto formador de micelas.

O tamanho das micelas é preferencialmente maior do que 6 micros, mas pode ser menor, tal como de cerca de 1 até cerca de 10 nanômetros, ou de cerca de 1 até cerca de 5 nanômetros. A forma da micela pode variar e pode ser, por exemplo, prolato, oblato ou micelas esféricas são as mais típicas. Acredita-se que o tamanho extremamente pequeno das micelas auxilia o agente farmacêutico encapsulado a penetrar eficientemente através das mucosas orais. Assim, a presente composição oferece disponibilidade aumentada do princípio ativo, particularmente para mucosa oral, quando comparada com preparações farmacêuticas no estado da técnica.

Qualquer metal alcalino sulfato alquil pode ser usado nas presentes composições, desde que não surjam problemas de compatibilidade. Preferencialmente o alquil é um alquil C8 a C22, mais preferencialmente lauril (C12). Qualquer metal alcalino pode ser utilizado, sendo sódio o preferido. Na medida em que o metal alcalino sulfato alquil está geralmente presente em concentrações de até 30 p/p %, prefere-se uma concentração de até 5 p/p % da composição total.

Na forma usada no presente, o termo "ácido bílico" inclui, mas não se limita a, derivados de ácido cólico, tais como ácidos cólico, glicocólico, quenodesoxicólico, taurocólico, glicodesoxicólico e taurodesoxicólico.

Qualquer ácido bílico, ou seus sais, podem ser usados em composições da presente invenção. O preferido é glicocolato de sódio. Porque a presente invenção usa concentrações de ácido bílico relativamente baixas, 5 problemas de toxicidade associados ao uso desses sais são minimizados, se não evitados.

A lecitina pode ser saturada ou insaturada e preferencialmente escolhida entre fosfatidilcolina, fosfatildiserina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, 10 cefalina e lisolecitina.

Os sais de ácido hialurônico preferidos são metal alcalino hialuronato, especialmente hialuronato de sódio, hialuronatos terra alcalina e hialuronato de alumínio. Quando ácido hialurônico, ou seus sais farmaceuticamente 15 aceitáveis, for usada na presente composição, prefere-se concentração de entre 1 e 5 p/p % da composição total, mais preferencialmente entre 1.5 e 3.5 p/p %.

A composição pode compreender ainda um agente isotônico em uma concentração de até cerca de 30, 20, 15, 20 10 ou 6 p/p % da composição total. Agentes isotônicos adequados incluem, mas não se limitam a, sacarídeos tais como sorbitol e manitol, e álcoois poliídricos tais como glicerina, poliglycerina, propileno glicol e assemelhados, e fosfato de sódio dibásico. Prefere-se glicerina. Os 25 agentes isotônicos servem para manter as micelas em solução. A Glicerina pode funcionar tanto como composto formador de micelas, quanto agente isotônico; no uso de fosfato de sódio dibásico, ele também servirá para inibir crescimento de bactérias.

30 Opcionalmente, a composição farmacêutica poderá compreender um ou mais agentes terapêuticos (por ex. sulfoniluréias) adicionais. Na forma aqui usada, o termo "agente terapêutico" refere-se a um agente que alivia a

doença ou os sintomas associados a doenças, inclusive prevenindo ou retardando o aparecimento dos sintomas da doença, e; ou diminuindo sua gravidade ou freqüência. Em um aspecto, o agente terapêutico é usado no tratamento de 5 diabetes, pré-diabetes, obesidade ou síndrome ovariana policística.

Quantidade eficaz do agente farmacêutico deve ser incluída na presente composição. Na forma aqui usada, o termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade do agente 10 farmacêutico necessário para provocar o resultado desejado, tal como a obtenção do tratamento terapêutico pretendido ou a prevenção de enfermidades em um paciente, ou para regular a condição fisiológica de um paciente. Tal quantidade será doravante entendida como tendo um efeito terapêutico e/ou 15 profilático em um paciente. Será calculado se a quantidade eficiente variará dependendo do princípio específico usado, os parâmetros determinados para o princípio, a natureza e gravidade da doença sendo tratada, o paciente sendo tratado e as características do veículo usado.

20 "Quantidade eficaz" pode também ser a quantidade necessária de tal forma que o pico das concentrações de plasma de metformina é aproximadamente igual às ao pico da concentração de plasma de metformina em um individuo onde comprimidos de cloridrato de metformina (por exemplo, 25 comprimido de cloridrato de metformina contendo aproximadamente 50, 100, 250, 500, 750, 800 ou 1000 mg de cloridrato de metformina). Na forma usada no presente "aproximadamente igual" significa que o pico de concentração de plasma metformina após o fornecimento da 30 composição farmacêutica da invenção (calculada pelo uso de medidas padrão de bio disponibilidade) está dentro de 10% do pico de concentração do plasma de metformina após a administração de um comprimido oral de formulação de

metformina.

Entende-se que qualquer diminuição dos níveis de plasma de glicose, produção hepática de glicose, níveis de lipídios, perda de absorção intestinal ou de peso pode ser terapêutico ou profilático como qualquer outro aumento na sensibilidade à insulina. O nível exato de dosagem deve ser determinado pelo médico ou outro atendente de saúde encarregado do caso e dependerá de fatores bem conhecidos, incluindo-se idade, peso corporal, sexo e estado geral de saúde do indivíduo e o uso (ou não) de terapias concomitantes. É claro que a pessoa especializada perceberá que doses divididas ou e parciais também se incluem no escopo da invenção. A determinação do que constitui uma quantidade eficaz está dentro das habilidades daquele que pratica medicina.

Doses farmaceuticamente eficazes podem extrapolar as curvas de resposta de dosagem resultando de modelos de sistemas de testes em animais ou in vitro. Também poderá ser determinada pela medição da bio disponibilidade de formulações orais conhecidas de cloridrato de metformina . A composição farmacêutica da invenção pode então ser formulada em doses tendo a bio disponibilidade que se aproxima de bio disponibilidade de formulações orais conhecidas.

A quantidade do agente farmacêutico pode variar de 50 a 850 miligramas aproximadamente.

Tipicamente, a presente composição conterá aproximadamente de 50 a 500 miligramas por dose. Dependendo do regime de dosagem, cada dose poderá conter 50, 112.5, 250 miligramas ou 500 miligramas. Será levado em consideração que a quantidade variará dependendo, entre outras coisas, das características de liberação do veículo empregado. A quantidade do princípio ativo será ajustada

de forma que a quantidade do agente farmacêutico liberado tenha o efeito terapêutico e / ou profilático pretendido.

Cada dose pode conter aproximadamente entre 5 e 90, preferivelmente entre aproximadamente 10 a 80 p/p %, e 5 ainda mais preferivelmente entre aproximadamente 20 a 80 ou 20 a 50 p/p % do agente farmacêutico com base no peso total da composição, dependendo da quantidade do veículo presente.

As presentes composições compreendem um estabilizador e/ou um conservante. Compostos fenólicos são especialmente adequados para este fim, pois eles não apenas estabilizam a composição, mas também protegem contra crescimento de bactérias e auxiliam a absorção da composição. Um composto fenólico pode ser compreendido 10 como um tendo um ou mais grupos hidroxílicos agregados ligados diretamente a um anel benzeno. Compostos fenólicos preferidos, de acordo com a presente invenção, inclui fenol 15 e metil-fenol (também conhecido como m-cresol) e suas misturas.

As composições da presente invenção podem ainda 20 compreender um ou mais dos seguintes: sais inorgânicos, antioxidantes e inibidores de protease. A quantidade de quaisquer destes ingredientes opcionais para uso nas presentes composições pode ser determinado por um 25 especialista no assunto.

O sal ou os sais inorgânicos podem ser aqueles que 30 podem fornecer estimulação adicional para liberar a insulina. Exemplos não limitativos de sais inorgânicos são sais de sódio, potássio, cálcio e zinco, especificamente cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, 35 cloreto de zinco e bicarbonato de sódio.

O antioxidante é usado para evitar a degradação e oxidação dos ingredientes farmaceuticamente ativos. O

antioxidante pode ser escolhido dentre tocoferol, mesilato de deteroxima, metil parabeno, etil parabeno, ácido ascórbico e suas misturas bem como outros antioxidantes conhecidos em farmácia. Um antioxidante preferido é 5 tocoferol. Os parabenos também fornecem conservação à composição.

Inibidores de protease servem para inibir a degradação do agente farmacêutico pela ação de enzimas proteolíticas. Quando usados, os inibidores de protease 10 estão em uma concentração preferencial de aproximadamente 1 a 3 p/p % da composição. Qualquer material que possa inibir atividade proteolítica pode ser usado, na ausência de problemas de compatibilidade. Exemplos incluem, mas não estão limitados, a bacitracina e derivados de bacitracina, 15 como por exemplo, bacitracina metíleno disalicilato, tripsina de soja e aprotinina. Bacitracina e seus derivados são preferencialmente usados em uma concentração de cerca de 1,5 e 2 p/p % da composição total, enquanto que a tripsina de soja e a aprotinina são preferencialmente 20 usados em concentração de cerca de 1 e 2 p/p % do total da composição.

Será entendido pelos técnicos no assunto que os corantes, agentes de sabor e quantidades não terapêuticas de outros compostos podem ser incluídos na composição. 25 Quando se usar mentol como um dos compostos formadores de micelas, ele também proporcionará sabor à composição.

Agentes de sabor podem ser óleos essenciais, essências, extratos, pós, ácidos e outras substâncias capazes de afetar o perfil de sabor. Os sabores que podem 30 ser usados incluem, mas não estão limitados a, coco, café, cola, chocolate, baunilha, toronja, mentol, alcaçuz, anis, damasco, caramelo, mel, abacaxi, morango, framboesa, frutas tropicais, cerejas, canela, hortelã-pimenta, gaultéria,

hortelã, eucalipto e sabores de menta. Em uma configuração, os sabores podem ser escolhidos dentre mentol, caramelo, café e cola.

Os corantes que podem ser usados são de origem 5 natural ou sintética e devem ter seu uso aprovado para alimentos ou remédios.

O veículo pode ser formulado em diversos formatos, tais como forma de animais ou estrelas, para atrair ainda mais as crianças.

10 As composições da presente invenção podem ser conservadas e temperatura ambiente ou fria.

O agente farmacêutico deve ser administrado pelas membranas mucosas orais ou "mucosas orais". Estas incluem as membranas da boca, garganta, laringe e esôfago. Dá-se 15 preferência às membranas da boca, em especial, a mucosa bucal e sublingual. A mucosa sublingual inclui as membranas da superfície ventral da língua, assoalho da boca, e a mucosa bucal é o revestimento da face. As mucosas sublingual e bucal são relativamente permeáveis, permitindo 20 a rápida absorção e bio disponibilidade aceitável de muitos remédios. Além do mais, as mucosas sublingual e bucal são convenientes, não evasivas e facilmente acessíveis. Em comparação com o trato GI e outros órgãos, o ambiente bucal tem menor atividade enzimática e pH neutro que permite uma 25 vida efetiva do remédio "in vivo" mais longa.

O veículo é destinado a liberar uma quantidade suficiente do agente farmacêutico e ficar na boca por um período de tempo suficiente para a absorção do agente de forma a produzir efeito terapêutico ou profilático no 30 paciente. Para maior absorção o veículo será preferivelmente aquele que possa mover-se em torno da boca de forma a ter contato com maior área da superfície das membranas mucosas orais. Em uma configuração preferencial,

o veículo é uma bala mastigável (por exemplo, goma de mascar ou bala puxa) ou como uma bala ou pastilha mastigável ou que possa ser chupada por período de tempo suficiente enquanto a bala se move pelas membranas mucosas 5 orais. A quantidade do agente farmacêutico liberado é acima de cerca de 50, 60, 70, 80, ou 90% durante o período de tempo em que o veículo permanece na boca. Este período de tempo é de cerca de 1 a 30, preferivelmente de cerca de 1 a 20, e mais preferivelmente de cerca de 1 a 10 minutos.

10 Quando liberado na boca e dissolvido pela saliva, o agente farmacêutico estará presente na forma de micela bem como será encapsulado pela micela formando acentuadores de absorção nele usados. Um técnico no assunto compreenderá rapidamente como produzir veículos adequados baseados nos

15 ensinamentos deste e conhecimento comum na área.

A presente invenção também prevê um processo para produzir a composição farmacêutica da presente invenção. Estas composições podem ser preparadas pela mistura de uma quantidade eficaz do agente farmacêutico que consiste de 20 metformina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis com uma quantidade eficiente de pelo menos um acentuador de absorção escolhido entre um sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido 25 glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e 30 análogos farmaceuticamente aceitáveis para formar uma preparação a ser combinada com um veículo farmaceuticamente aceitável.

O processo pode compreender a etapa de adicionar

um ou mais ingredientes dentre agentes isotônicos, estabilizadores, conservantes, antioxidantes, inibidores de protease e sais inorgânicos.

A mistura pode ser efetuada pelo uso de uma batedeira de alta velocidade, tal como a da marca KitchenAid profissional série HD, misturadores para uso em laboratório e similares.

Para produzir a composição em forma de goma de mascar, o processo pode ainda compreender as etapas de:

10 Mistura da preparação com a goma de base; e

Formação da mistura resultante em comprimidos, pastilhas, ou gomas de mascar.

As quantidades específicas de ingredientes podem ser determinadas por um técnico na área mediante as 15 diretrizes gerais fornecidas aqui.

Método de Tratamento

A invenção prevê um método de tratamento de doenças entre diabetes, pré-diabetes, obesidade, síndrome ovariana policística, compreendendo a administração da 20 composição a um indivíduo de acordo com um primeiro aspecto da invenção. A composição presente pode ser útil para diminuir o nível de glicose de plasma em um indivíduo (isto é, nível de glicose posprandial), diminuir a produção de glicose hepática, diminuir os níveis de lipídios, aumentar 25 a sensibilidade à insulina, diminuir a absorção intestinal de glicose, diminuir a hipoglicemias, diminuir o peso corporal e/ou reduzir o apetite.

Onde a composição estiver na forma de bala mastigável, bala ou pastilha, o método inclui mascar e / ou 30 chupar a bala por período de tempo suficiente para liberar e absorver o agente farmacêutico na forma de micela, de forma a produzir um efeito terapêutico e / ou profilático num paciente.

A composição farmacêutica pode ser fornecida em uma dose (por ex., uma peça ou goma ou bala) ou pode ser fornecida em doses múltiplas que são administradas em série. A freqüência da administração e quantidade de 5 metformina ou seus sais será determinada pela receita médica baseada na natureza e gravidade da doença a ser tratada e outros fatores, incluindo, mas não se limitando a, sexo, peso, saúde e idade do indivíduo.

O método também poderá incluir as etapas de 10 administração de um ou mais agentes terapêuticos para tratar diabetes, pré-diabetes, obesidade e / ou síndrome ovariana policística e / ou causar perda de peso. Agentes terapêuticos para as doenças acima são conhecidas do estado da técnica e a dosagem de uma terapia combinada pode ser 15 determinada pelo médico ou profissional de saúde. Por exemplo, uma composição farmacêutica da invenção pode ser administrada ao mesmo tempo em que outro(s) agente(s) terapêutico(s) ou alternativamente em diferentes horas do dia. Em particular, a composição farmacêutica da invenção 20 pode ser administrada em combinação com insulina para o tratamento de diabetes. Quando as composições farmacêuticas da invenção forem usadas em combinação com a insulina, a quantidade de insulina necessária para controlar os diabetes pode ser diminuída.

Na forma usada aqui, "diabetes" ou "diabetes melitus" refere-se a uma doença caracterizada pela hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser resultado de uma deficiência total ou parcial na secreção de insulina ou ação da insulina. Métodos para detecção de hiperglicemia 30 são de conhecimento do estado da técnica, e geralmente envolvem medição de níveis de glicose de plasma. Em pacientes assintomáticos, os diabetes podem ser diagnosticados quando o critério para diagnóstico para

hiperglicemia em jejum for alcançado: um nível de plasma (ou soro) glicose de ≥ 140 mg/dL (≥ 7.77 mmol/L) (recomendado pelo National Diabetes Data Group (NDDG)) após jejum de um dia para o outro em duas ocasiões em adultos ou 5 crianças; ou quando um indivíduo em jejum tem níveis de plasma de glicose de > 126 mg/dL (> 6.99 mmol/L) (recomendado pela Associação Americana de Diabetes). Os diabetes incluem diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependente de insulina), onde o indivíduo produz pequena 10 quantidade ou nenhuma insulina, e diabetes tipo 2 (diabetes mellitus não dependente de insulina) no qual a hiperglicemia é resultado tanto de deficiência de secreção 15 de insulina em resposta a glicose e / ou pela diminuição da eficiência da insulina na estimulação de entrada de insulina pelo músculo do esqueleto e em restringir a produção de glicose hepática (resistência à insulina).

Na forma aqui utilizada, "pré-diabetes" (também conhecida como tolerância deficiente à glicose, isto é IGT), refere-se à doença que ocorre quando o nível de 20 plasma de glicose posprandial de um indivíduo é maior do que o normal, mas não tão alto para um diagnóstico de diabetes tipo 1. Métodos para medir os níveis de plasma de glicose são conhecidos pela área.

Na forma aqui utilizada "síndrome ovariana policística" ou "anovulação crônica hiperandrogênica" é uma doença que pode causar amenorréia, mas é habitualmente caracterizada por menstruação irregular, obesidade leve, hirsutismo, tipicamente iniciando nos anos de puberdade e piorando ao longo do tempo. A maioria dos pacientes tem 25 muco cervical abundante durante exames e estrogênios livres elevados. Níveis da maioria dos andrógenos tendem a estar levemente aumentados. Os ovários podem estar aumentados com cápsulas macias e engrossadas ou podem estar com 30

tamanho normal. Tipicamente os ovários contêm muitos cistos foliculares de 2- a 6- mm e hiperplasia tecal cerca as células granulosa. Grandes cistos contendo células atrésicas podem estar presentes.

5 Na forma aqui utilizada, "obesidade" refere-se a um peso corporal de cerca de 30% acima do peso corporal ideal, determinado por um profissional medico e /ou índice de massa corporal acima de 27, determinado por um profissional medico.

10 Os termos "terapêutico", "tratamento" e "tratar" na forma aqui utilizada, refere-se a aliviar a doença ou os sintomas aliados a uma doença, inclusive prevenindo ou retardando o aparecimento dos sintomas da doença e / ou diminuindo a gravidade ou freqüência dos sintomas da
15 doença.

Os sintomas de diabetes e pré-diabetes incluem, mas não se limitam a dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial e complicações microvascular e macrovascular, por exemplo, aterosclerose, retinopatias, nefropatias e
20 neuropatias. Os sintomas da obesidade incluem, mas não se limitam a, diabetes (por ex. diabetes tipo 2), doença coronariana arterial, doença oclusiva arterial periférica, infarto do miocárdio, dislipidemias (por ex. hiperlipidemia), derrame, anormalidades venosas crônicas,
25 problemas ortopédicos, apnéia do sono, doença do refluxo esofágico, hipertensão, artrite, infertilidade, aborto e câncer (por ex. câncer colo-retal, câncer da mama).

EXEMPLOS

Elaboração da Preparação em Pasta

30 Uma preparação para ser usada em fabricar uma composição de acordo com a presente invenção foi elaborada como segue.

Exemplo 1

Cloridrato de metformina em pó (vendido pela Spectrum Chemicals), glicocolato de sódio em pó (vendido pela NutriScience Innovations, LLC), e lauril sulfato de sódio em pó (vendido por Charles Tennant and Bioshop) foram 5 colocados em uma peneira de 100 "mesh" e as partículas que passaram através da tela foram usadas para elaborar a preparação.

Em temperatura ambiente e umidade relativa variando de 25 a 65%, 123, 51 gramas de glicerina líquida 10 (vendida por Canadá Colors and Chemicals Ltd) foram derramados lentamente em uma batedeira de alta velocidade e misturados por cerca de dois a três minutos. A seguir 4,83 gramas de glicocolato de sódio em pó foram adicionados e os 15 dois ingredientes foram misturados por mais cerca de 2 a 3 minutos. 4,82 gramas de lauril sulfato de sódio em pó foram então adicionados e a mistura foi mexida por mais dois ou três minutos para produzir uma solução opaca. 1000 gramas de cloridrato de metformina em pó foram então adicionados e mexidos por mais 15 a 20 minutos para formar 20 uma massa homogênea de textura pastosa.

A massa formada desta maneira está de acordo com a presente invenção e continha cloridrato de metformina em concentração de 88.25 p/p %, glicerina em concentração de 10.90 p/p %, glicocolato de sódio em concentração de 0.43 25 p/p % e lauril sulfato de sódio em concentração de 0.43 p/p %, todos baseados no peso total da preparação pastosa.

Exemplo 2

O protocolo do exemplo 1 foi repetido de novo com quantidades ligeiramente diferentes dos primeiros 30 ingredientes para produzir uma pasta de acordo com a presente invenção tendo cloridrato de metformina em concentração de 76.98 p/p %, glicerina em concentração de 22.28 p/p %, glicocolato de sódio em concentração de 0.37

p/p % e lauril sulfato de sódio em concentração de 0.37 p/p %, todos baseados no peso total da preparação pastosa.

Nos exemplos 1 e 2, a quantidade de glicerina usada para fazer a pasta pode ser reduzida de forma a produzir uma pasta com tão pouco quanto 10 p/p % de glicerina em peso total de pasta. A pasta preparada pode ser combinada com um veículo adequado farmaceuticamente aceitável para produzir uma composição de acordo com a presente invenção.

10 Preparação da Composição de Goma de Mascar

Exemplo 3

A pasta de acordo com o exemplo 2 acima foi transformada em uma composição de goma de mascar (chicletes) de acordo com outro aspecto da invenção. Cada chiclete continha cloridrato de metformina em concentração de 212.5 p/p %, glicerina em concentração de 6.15 p/p %, glicocolato de sódio em concentração de 0.10 p/p %, e lauril sulfato de sódio em concentração de 0.10 p/p %, todos baseados no peso total da composição de chiclete. A sobra de cada chiclete consistia de goma de base.

Enquanto a goma de mascar deste exemplo continha glicerina em concentração de 6.15 p/p %, a quantidade de partida de glicerina usada para elaborar a pasta pode ser ajustada para menos para produzir a goma de mascar com tão pouco quanto 3 p/p % de glicerina baseado no peso total da goma.

Exemplo 4

A quantidade de ingredientes usados no Exemplo 3 para fazer a pasta foi ajustada para produzir uma composição de goma compreendendo 850 mg de cloridrato de metformina, 246 mg de glicerina, 4 mg de glicocolato de sódio e 4mg. de lauril sulfato de sódio.

Em ambos os Exemplos 3 e 4, a goma de mascar foi

preparada de acordo com um método conhecido, a seguir. Um material matriz consistindo de elastômeros, emulsificantes e ceras foi moído e colocado em um misturador tradicional de goma de mascar. Ingredientes adicionais (adoçantes, 5 agentes de sabor e corantes) foram então adicionados para formar uma base de goma palatável. A pasta foi então adicionada à goma de base em uma proporção de aproximadamente 276 partes massa para 1000 partes de goma de base e todos os ingredientes foram misturados para 10 formar uma massa homogênea de goma de mascar. A massa morna de goma foi então retirada da batedeira e moldada em peças de goma de mascar usando sistemas e máquinas convencionais. As peças de goma foram deixadas para endurecer e cobertas com cobertura opcional de dragéia, que 15 continha agentes flavorizantes e corantes adicionais.

Composições de goma de mascar de acordo com a presente invenção podem ser feitas pelo uso de métodos conhecidos tais como aqueles descritos na Patente Americana nº 5.487.902, 6.344.222, 6.432.383 e 5.470.566, cujos 20 ensinamentos estão aqui incorporados por referência.

Preparação de Balas e Pastilhas

Por exemplo, a pasta pode ser formata como balas e pastilhas usando métodos conhecidos tais como aqueles revelados na Patente Americana nº 5.470.566, por exemplo, 25 cujos ensinamentos estão aqui incorporados por referência.

Este também pode ser usado para fabricar cápsulas mastigáveis como descrito, por exemplo, no pedido de patente americano, publicação nº US 2003/0095925 A1, cujos ensinamentos estão aqui incorporados por referência.

30 Testes Envolvendo a Administração de Goma de Metformina.

A goma de mascar do exemplo 3, descrita acima contendo 212.5 mg de cloridrato de metformina por chiclete foi administrada a dois pacientes, indivíduos A e B. Os

dois jejuaram durante a noite e na manhã seguinte lhes foram dados um chiclete em um tempo = 0 que eles mascaram por 30 minutos e depois cuspiram. Após um intervalo de 10 minutos, lhes foi dado outro chiclete para mascar por mais 5 30 minutos. Os pacientes aguardaram quatro horas e então mascaram um terceiro chiclete antes da primeira refeição do dia, por cerca de 30 a 40 minutos. A concentração de metformina no plasma dos indivíduos A e B (em ng/ml) foi medida começando na hora 0 e está demonstrada na Figura 1.

10 A Série 2 representa a concentração de plasma de metformina do indivíduo A. A Série 3 representa a concentração de plasma de metformina do indivíduo B.

Uma semana antes, o indivíduo B recebeu um comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina vendido em 15 associação com a marca GLICOPHAGE da Bristol-Myers Squib Co. O comprimido foi ingerido pela manhã a uma hora = 0 após jejuar durante a noite. A concentração de metformina no plasma do indivíduo B (em ng/ml) foi medida começando na hora 0 e demonstrada na Figura 1 (vide Série 1).

20 O pico da concentração de metformina ocorreu aproximadamente 300 minutos no indivíduo controlado a quem GLICOPHAGE foi administrado e em um dos indivíduos a quem foi administrado com a goma de metformina. O Pico da concentração de plasma de metformina no segundo indivíduo a 25 quem foi administrado a goma de metformina ocorreu em aproximadamente 360 minutos. Em um dos indivíduos a quem a foi dada a goma, o pico da concentração de plasma foi de acima de 2000 ng/ml comparado com o pico de menos de 1500 ng/ml no indivíduo a quem o comprimido de GLICOPHAGE foi 30 dado. Estes resultados indicam que a goma é tão ou mais eficiente do que os comprimidos na liberação de cloridrato de metformina na corrente sanguínea de seres humanos, a despeito de ter muito menor concentração e cloridrato de

metformina por dose de três chicletes.

Liberação de Cloridrato de Metformina pela Goma de Mascar.

A preparação pastosa do Exemplo 1 foi transformada em três composições diferentes de gomas de mascar usando o 5 método conhecido descrito acima. Goma de base flavorizada foi utilizada. Os números de serie usados para identificar cada goma de base e a composição de goma de mascar utilizando cada uma das bases estão identificadas a seguir:

Composição de goma de mascar 5475-01-1 produzida 10 usando base de goma com sabor cola 25084;

Composição de goma de mascar 5475-04-1 produzida usando base de goma sabor caramelo 25046; e

Composição de goma de mascar 5475-05-1 produzida usando base de goma sabor café-caramelo 25046.

15 As composições de goma de mascar estavam na forma de chicletes de um grama. Os chicletes continham cerca de 210, 217 e 214 mg de cloridrato de metformina respectivamente. Deve-se compreender que a quantidade real de cloridrato de metformina pode variar em cada sentido a 20 até 5 %.

Cada chiclete foi colocado numa máquina de mascar contendo uma solução de tampão. O chiclete foi mascado a 25 uma velocidade de 60 mascadas por minuto, durante 20 minutos. A quantidade de cloridrato de metformina liberada na solução tampão foi medida pelo uso de cromatografia líquida de alto desempenho ("HPLC") nos tempos = 2, 5, 10 e 20 minutos na medida em que a percentagem de cloridrato de metformina era liberado. Os resultados estão sumarizados na Tabela 1 abaixo e a porcentagem do remédio liberado foi 30 assinalada (Figura 2).

Tabela 1

Amostra	Ensaio	% de Liberação

	mg/g	Tempo mascado			
		2 min.	5 min.	10 min.	20 min.
5475-01-1	210	57	91	89	95
5475-04-1	217	78	93	90	98
5475-05-1	224	78	91	93	94

Material sobre os dados analíticos pode ser encontrado em ad hoc 9/04.43.06.

A taxa de liberação inicial para a composição de goma 5475-01-1 é mais lenta do que a outra composição devido ao uso de uma goma de base de liberação mais lenta.

Os resultados totais demonstram que a liberação do cloridrato de metformina é bastante rápida em todas as composições, com pelo menos 90% do agente farmacêutico sendo liberado com apenas cinco minutos de mastigação.

Exemplo 5

Testes Comparando Goma de Metformina com Comprimidos de Metformina com os Mesmos Níveis de Dosagem.

Goma de mascar com a mesma composição daquela do Exemplo 3, à exceção de que a quantidade de cloridrato de metformina é de 214.5 mg por chiclete (em contraposição a 212.5 mg) foi administrada a um grupo de dez voluntários saudáveis (6 masculinos, 4 femininos), média de idades entre 30 e 29.8 respectivamente e média de BMI de 23.9 e 21.49 respectivamente. A uma hora = 0, cada indivíduo recebeu dois chicles para mascar com dose total de 429 mg de cloridrato de metformina.

Como controle, em outro dia, o mesmo grupo de pessoas recebeu um comprimido de cloridrato de metformina de 429 mg vendido em associação com a marca GLICOPHAGE, da Bristol-Myers Squib Co.

Amostras de plasma (300 microlitros) tiradas das pessoas foram submetidas à extração em fase sólida (SPE)

com fraca troca de cátions antes da análise com HPLC.

A concentração de metformina no plasma dos indivíduos (em ppm) foi medida, começando na hora = 0 minutos, e amostras adicionais foram tiradas aos 5, 15, 30, 5 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 540, 720, 1440 minutes (24 horas). Os volumes foram plotados na Figura 3.

As Áreas Correspondentes sob análise de Curva (AUC) por ANOVA (teste-f) e t-teste de pares indicaram que 10 não houve diferença significativa nas concentrações de plasma dos indivíduos a quem foi fornecida a goma comparada com os indivíduos a quem o comprimido de GLICOPHASE foi fornecido, embora as concentrações de plasma com a goma tendiam a ser mais altas. O pico das concentrações de 15 metformina no plasma ocorreu em aproximadamente 200 minutos em ambos os grupos de pessoas, com o pico de concentração de plasma de quase 0.8 ppm nos indivíduos que receberam a goma contra quase 0.6 ppm em indivíduos que receberam o comprimido de GLICOPHAGE.

20 Estes resultados indicam que a goma é pelo menos tão eficaz quanto o comprimido na liberação de cloridrato de Metformina na corrente sanguínea de seres humanos.

Ao mesmo tempo em que a invenção foi especialmente demonstrada e descrita com referências a suas configurações 25 preferidas, será compreendido pelos técnicos no assunto que diversas alterações na forma e detalhes podem ser feitos sem se afastar do escopo da invenção compreendida pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. PREPARAÇÃO PARA USO NA ELABORAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, caracterizada pelo fato de compreender:

um agente farmacêutico consistente de metformina ou um de seus sais aceitáveis; e

uma quantidade eficiente de pelo menos um acentuador de absorção dentre sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglycerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis onde o agente farmacêutico está presente em concentração de cerca de 5 até 90 p/p % baseado no peso total da preparação.

2. COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, caracterizada por compreender:

uma quantidade eficaz do agente farmacêutico que consiste de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

uma quantidade eficaz de pelo menos um acentuador de absorção, dentre um sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglycerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis; e

um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo capaz de liberar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de tal agente farmacêutico a uma membrana mucosa oral para absorção.

3. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que cada acentuador de absorção está presente em concentração de até aproximadamente 30 p/p % da composição total e a concentração total do acentuador de absorção é de menos do que cerca de 30 p/p % da composição total.

4. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que cada acentuador de absorção está presente em concentração de menos do que cerca de 7 p/p % da composição total.

5. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 4, caracterizada pelo fato do metal alcalino alquil sulfato ser um metal alcalino C8 a C 22 alquil sulfato.

6. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o metal alcalino C8 a C22 alquil sulfato é lauril sulfato de sódio.

7. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 6, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um agente isotônico, presente em concentração de até cerca de 30 p/p % da formulação total.

8. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que tal agente isotônico é glicerina.

9. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 8, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um ácido sal bílico.

10. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que tal sal bílico é glicocolato

de sódio.

11. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 10, caracterizada pelo fato de que tal acentuador de absorção é um composto formador de micela capaz de formar micelas para encapsular o agente farmacêutico quando a composição é transformada em uma solução na cavidade oral.

12. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 11, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável sal de metformina é cloridrato de metformina.

13. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 12, caracterizada pelo fato de que a quantidade do agente farmacêutico é de cerca de 100 a 850 miligramas por dose.

14. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a quantidade do agente farmacêutico é de cerca de 100 a 500 miligramas por dose.

15. COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a quantidade de agente farmacêutico é de cerca de 250 a 500 miligramas por dose.

16. COMPOSIÇÃO farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 15, caracterizada pelo fato de que a forma de goma de mascar compreende cloridrato de metformina em concentração de cerca de 10 a 50 p/p %, lauril sulfato de sódio em concentração de cerca de 0,01 a 2 p/p %, glicocolato de sódio em concentração de cerca de 0.01 a 2 p/p %, glicerina em concentração de cerca de 2 a 10 p/p %, e uma base de goma de mascar em concentração de cerca de 10 a 90 p/p %, todos baseados no peso total da composição.

17. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 15, caracterizada pelo fato de que tal

veículo é uma bala ou pastilha.

18. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 1 a 17, caracterizada pelo fato de que a membrana é a membrana bucal.

19. PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSAL ORAL DE METFORMINA, caracterizado pelo fato de que comprehende:

mistura (a) de uma quantidade eficaz do agente farmacêutico consistindo de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitável com (b) uma quantidade eficiente de pelo menos um acentuador de absorção dentre sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, essência de camomila, essência de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolaureatos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis para formar uma pasta;

mistura da pasta com a base de goma; e
formação da mistura resultante em goma de mascar, comprimidos, cápsulas, cápsulas cobertas ou chicletes.

20. COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes em um indivíduo.

21. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizado pelo fato de ser no tratamento de diabetes em um indivíduo.

22. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18 caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratamento de

diabetes.

23. MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES caracterizado pelo fato de compreender a administração a um indivíduo de composição de quaisquer das reivindicações de 2 a 18.

24. MÉTODO de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 1 minuto.

25. MÉTODO de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 30 minutos.

26. MÉTODO de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 20 minutos.

27. MÉTODO de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 9 minutos.

28. MÉTODO de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 30 minutos.

29. MÉTODO de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 20 minutos.

30. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para aumentar a sensibilidade à insulina em um indivíduo.

31. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para diminuir a absorção intestinal de glicose em um indivíduo.

32. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizado pelo fato de

ser na fabricação de um medicamento para diminuir a hipoglicemia em um indivíduo.

33. MÉTODO PARA DIMINUIR O PESO CORPORAL de um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao indivíduo da composição de qualquer uma das reivindicações de 2 a 18.

34. MÉTODO PARA REDUZIR O APETITE do indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao indivíduo da composição de qualquer uma das reivindicações de 2 a 18.

35. MÉTODO PARA TRATAR A OBESIDADE de um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender a administração da composição de qualquer uma das reivindicações de 2 a 18.

36. USO DA COMPOSIÇÃO de acordo com uma qualquer das reivindicações de 2 a 18, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de síndrome ovariana policística em uma pessoa.

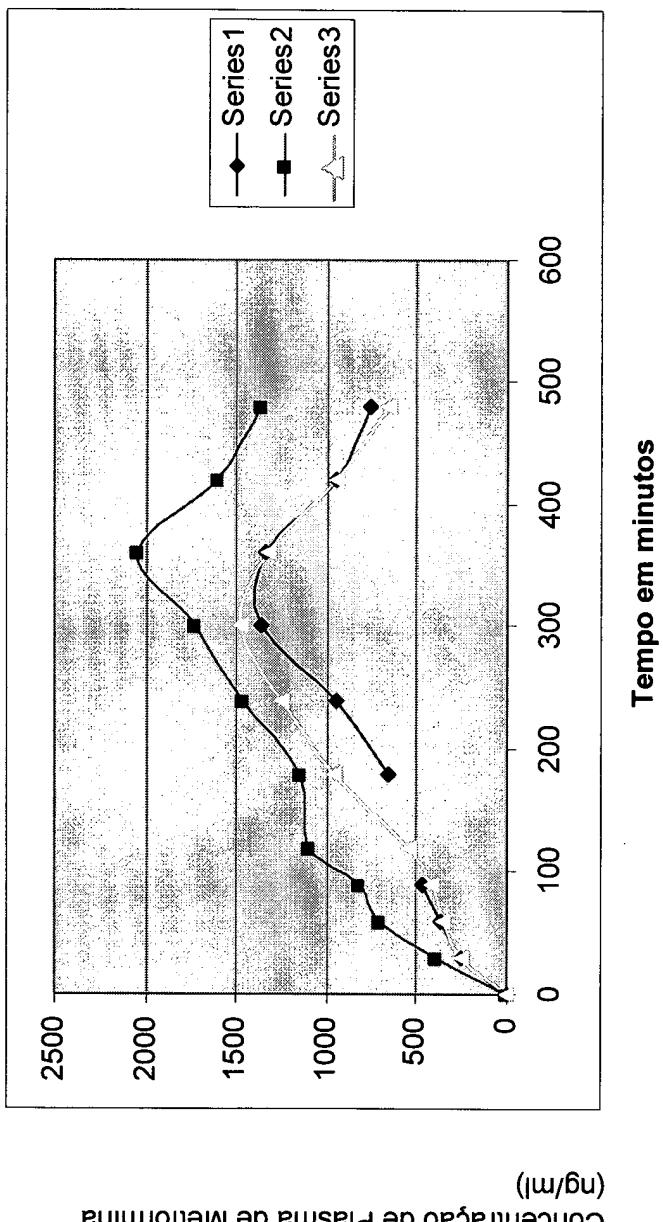
FIGURA 1

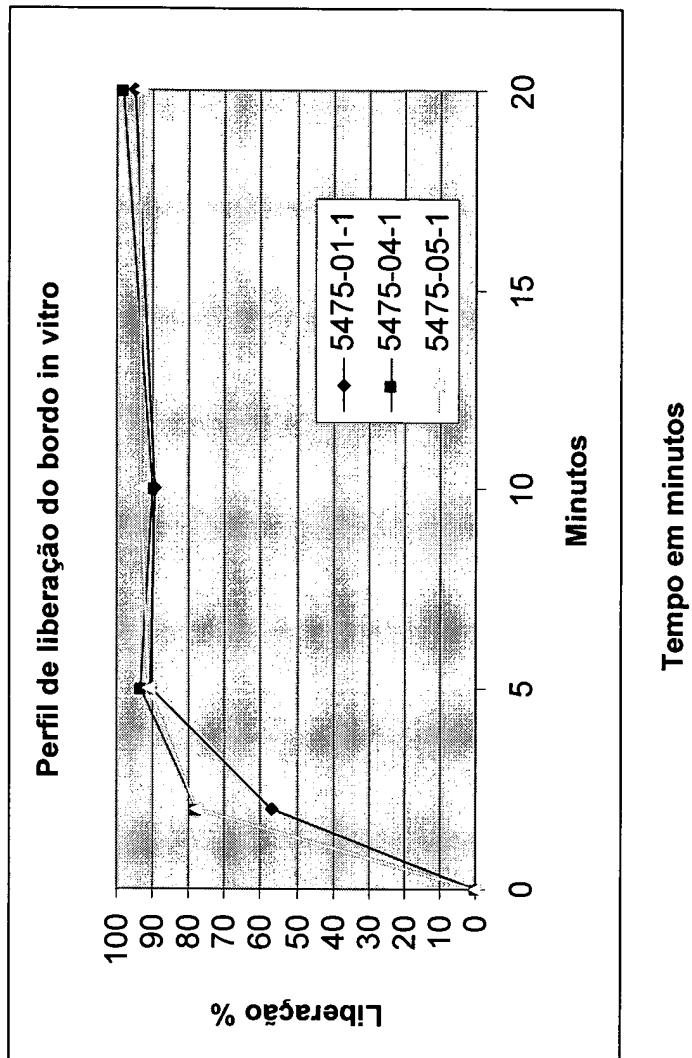
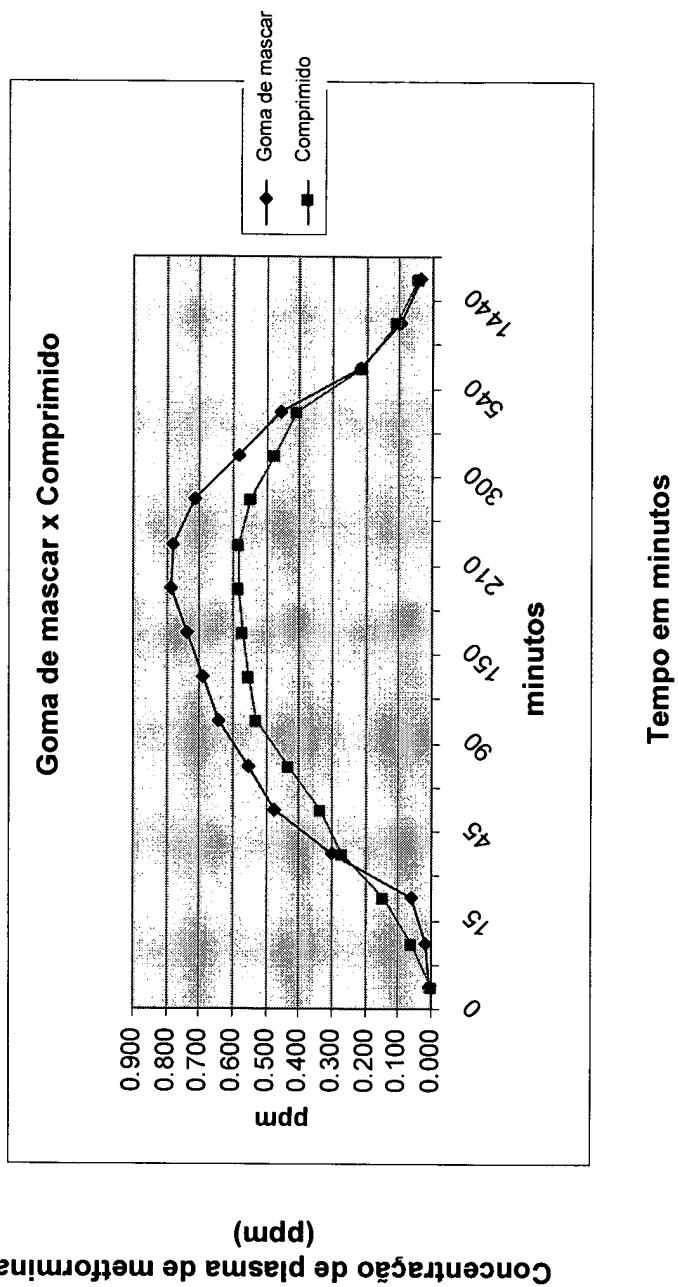
FIGURA 2

FIGURA 3

RESUMO

PREPARAÇÃO PARA USO NA ELABORAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSAL ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSAL ORAL DE METFORMINA, USO DA COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES, PARA DIMINUIR O PESO CORPORAL, PARA REDUZIR O APETITE E PARA TRATAR A OBESIDADE

A invenção trata de composições farmacêuticas transmucosal oral compreendendo metformina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, métodos de uso de composições para tratar várias doenças, inclusive diabetes, métodos de preparação de composições e preparações para uso na fabricação das composições.

Título: COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSA ORAL, PROCESSO
PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE
METFORMINA, USO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO DE
5 DIABETES

Histórico da invenção

Metformina e seus sais farmaceuticamente aceitos
10 (por exemplo, cloridrato de metformina, cloridrato de
diamina N,N-dimetilimidocarbonimidico), têm sido usados
para tratar um sem número de doenças, inclusive diabetes,
pré-diabetes, doença policística ovariana e obesidade. Os
mecanismos de ação das metforminas incluem diminuição dos
15 níveis de glicose de plasma (em especial níveis de glicose
posprandial) diminuindo a produção hepática de glicose,
diminuindo os níveis de lipídios, aumentando a
sensibilidade à insulina, e / ou diminuindo a absorção
intestinal. Adicionalmente, a metformina age sem causar
20 hipoglicemias.

Formulações via oral (comprimidos) de metformina
(por ex. GLUCOFAGE, da Bristol Myers Squibb Co.) estão
sendo utilizados no presente. A administração via oral de
formulações de metformina pode causar uma série de efeitos
25 colaterais. Efeitos negativos associados à formulações
orais do uso de metformina são frequentemente de natureza
gastrintestinal. (por ex. Anorexia, náusea, inchaço, vômito
e ocasionalmente diarréia etc.). Além disso, formulações
de metformina via oral podem resultar em um sabor residual
30 amargo, que pode levar à perda de apetite. Estes efeitos
colaterais frequentemente resultam em abandono dos
pacientes na ingestão do remédio, isto é, "problemas de
ingestão". Problemas de ingestão ocorrem em indivíduos de

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSA ORAL, para entregar uma quantidade farmacêuticamente efetiva de metformina ou de um sal farmacêuticamente aceitável caracterizada pelo fato de compreender:

uma quantidade efetiva de metformina ou um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e

uma quantidade efetiva de pelo menos um acentuador de absorção escolhido dentre sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, extrato de camomila, extrato de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolauratos, mentol, alquil éter polidocanol e seus sais e análogos farmacêuticamente aceitáveis, e

um carreador farmacêuticamente estável na forma de bala, comprimido, goma de mascar ou pastilha mastigável

onde o agente farmacêutico está presente em concentração de cerca de 5 até 90% p/p baseado no peso total da preparação.

2 COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que cada acentuador de absorção está presente em concentração de até 30% p/p da composição total e a concentração total do acentuador de absorção é menor que 30% p/p da composição total.

3 COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que cada acentuador de absorção está presente em concentração menor que 7% p/p da composição total.

4 COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato do metal

alcalino alquil sulfato ser um alquil sulfato C8 a C 22 de metal alcalino .

5 COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de compreender lauril sulfato de sódio.

6 COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de compreender glicerina.

7 COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que compreende glicocolato de sódio.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de metformina é o cloridrato de metformina.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a quantidade de metformina ou de seu sal farmaceuticamente aceitável é de 100 a 850 miligramas por dose.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a quantidade de metformina ou seu sal farmaceuticamente estável é de 100 a 500 miligramas por dose.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a quantidade de metformina ou de seu sal farmaceuticamente estável é de 250 a 500 miligramas por dose.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, na forma de goma de mascar, caracterizada pelo fato de compreender cloridrato de metformina em concentração de 10 a 50% p/p, lauril sulfato de sódio em concentração de 0,01 a 2% p/p, glicocolato de sódio em concentração de 0,01 a 2% p/p, glicerina em

concentração de 2 a 10% p/p, e uma base de goma de mascar em concentração de 10 a 90% p/p, todos baseados no peso total da composição.

13. COMPOSIÇÃO de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a membrana mucosa oral é a membrana bucal.

14. PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE METFORMINA, caracterizado pelo fato de que compreende:

misturar (a) uma quantidade eficaz de metformina ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis com (b) uma quantidade eficiente de pelo menos um acentuador de absorção escolhidos dentre sulfato de alquil de metal alcalino, glicerina, ácido bílico ou sal bílico, lecitina, ácido hialurônico, octilfenoxi polietoxietanol, ácido glicólico, ácido lático, extrato de camomila, extrato de pepino, ácido oléico, ácido linoleico, óleo de borage, óleo de primula, poliglycerina, lisina, polilisina, trioleína, monooleína, monooleatos, monolauratos, mentol, alquil éter polidocanol, quenodesoxicólico, desoxicólico e seus sais e análogos farmaceuticamente aceitáveis para formar uma pasta;

misturar a pasta com a base de goma; e
formando a mistura resultante em goma de mascar, comprimidos, cápsulas, cápsulas cobertas ou chicletes.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes em um indivíduo.

16. USO DA COMPOSIÇÃO, conforme definida em uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser no tratamento de diabetes em um indivíduo.

17. USO DA COMPOSIÇÃO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser

na fabricação de um medicamento para tratamento de diabetes.

18. MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um indivíduo de composição conforme definida nas reivindicações 1 a 13.

19. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 1 minuto.

20. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 30 minutos.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 20 minutos.

22. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por 1 a 9 minutos.

23. MÉTODO de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 30 minutos.

24. MÉTODO de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da composição ser mantida na boca por pelo menos 20 minutos.

RESUMO

Título: COMPOSIÇÃO DE METFORMINA TRANSMUCOSA ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE METFORMINA, USO DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO DE DIABETES

A invenção trata de composições farmacêuticas transmucosa oral compreendendo metformina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, métodos de uso de composições para tratar várias doenças, inclusive diabetes, métodos de preparação de composições e preparações para uso na fabricação das composições.